

クロモンアルカロイド cassiarin A を基盤とした天然由来抗マラリア原虫剤の創薬

著者	出口 潤
雑誌名	星薬科大学紀要
号	55
ページ	27-34
発行年	2013
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000378/

クロモンアルカロイド cassiarin A を基盤とした天然由来抗マラリア原虫剤の創製

出 口 潤

星薬科大学 生薬学教室

Research and Development of Anti-Malarial Drugs Based on Naturally Occurring Chromone Alkaloid, Cassiarin A

Jun DEGUCHI

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

1. はじめに

マラリアは、雌ハマダラカの吸血によって媒介され、*Plasmodium* 属の原虫により引き起こされる熱帯・亜熱帯地域に広く分布する感染症である¹⁾。世界で年間 3-5 億人の患者が発生し、死者数は、100 万人を上回ると報告されている (Fig. 1)。これまでに先進諸国は、自国が撲滅済みのマラリアに対して深刻な問題意識を持たずマラリア治療薬をオーファンドラッグとして位置付けてきた。しかし、近年、様々な薬剤に対して耐性を示すマラリア原虫の急速な拡散が問題となっており、マラリアの制圧は、世界的な緊急課題であるという認識が広がっている。

これまでの抗マラリア剤の創薬研究もまた、他の薬剤と同様、天然物との密接な関係を有している。初めてのマラリア治療薬である quinine は、南米の原住民が古来より解熱剤として用いていたキナ (*Cinchona succirubra*) の樹皮より活性成分として単離され²⁾、中国ではクソニンジン (*Artemisia annua*) より、強力な抗マラリア活性を示す artemisinin が発見された³⁾。近年のマラリアの治療では、この artemisinin を含む多剤併用療法 (ACT; artemisinin-based combination therapy) が第一選択として採用されている⁴⁾。ここに挙げた 2 例のように天然資源に含まれる抗マラリア活性成分の探索研究は、有効な抗マラリア剤の創製に大きく寄与していることがわかる。現在、既存抗マラリア剤の不

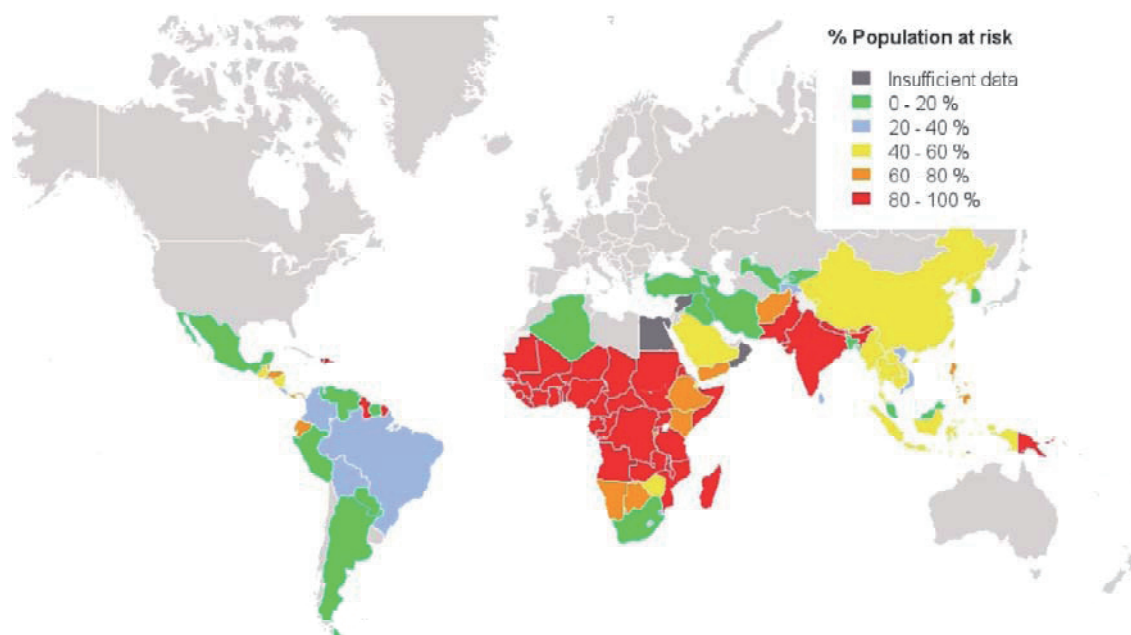


Fig. 1. Countries in risk of malaria. (2012 WHO International travel and health)

足部分を補おうと国内外の多くの大学、国立研究所、製薬企業が候補化合物の創製に注力しつつある。本稿では、インドネシア産 *Cassia siamea* より得られた抗マラリア活性を示す新規クロモン由来アルカロイド cassiarin 類の構造とその全合成研究を中心として近年の新規抗マラリア剤候補化合物の創製研究について紹介したい。

2. マラリアの生活環と抗マラリア剤

ヒトの病原体となる原虫は、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)、卵形マラリア原虫 (*P. oval*) の4種であると考えられてきた。しかし、近年の検査技術の発達により、サルマラリア原虫 (*P. knowlesi*) が、5種目の病原体として注目を集めている⁵⁾。マラリアの生活環の概略図を Fig. 2⁶⁾ に示す。ハマダラカでの有性生殖より増殖したマラリア原虫は、sporozoite (胞子が殻の中で分裂して外に出たもの) として唾液腺に集まり、蚊がヒトに吸血する際、蚊の唾液と一緒に大量の原虫が体内に送り込まれる。血液中に入ると1時間以内に肝細胞に取り付き、肝細胞中で1~3週間かけて成熟増殖する。分裂小体 (merozoite) が数千個になった段階で肝細胞を破壊し、赤血球に侵入する。マラリア原虫は、宿主の赤血球中では、ヘモグロビンを取り込み食胞で分解し、アミノ酸を供給源として利用している。このとき遊離するヘムは、原虫に極めて有害であるため、これを重合させヘモゾイン (マラリアピグメント) として無毒化する機構を有している⁷⁾。赤血球内で8~32個に分裂すると、赤血球を破壊して再び血流に放出される。分裂小体は、新たな赤血球に侵入し、増殖するサイクルを繰り返す⁶⁾。マラリアの感染者に生じる症状としては、貧血と高熱が挙げられ、熱帯熱マラリアは、脳マラリアなど重篤な合併症を引き起こす⁸⁾。

現在、治療に用いられているほとんどの薬剤は、赤血

球内の原虫を標的としており、最近まで肝臓内の原虫に有効な薬剤は、primaquine のみであった。しかし、2012年、グラクソ・スミスクライン株式会社により血中・肝内の原虫に対して有効な malarone が世界80カ国以上で上市され、治療方針に新たな選択肢が広がりつつある⁹⁾。近年になり製薬企業の参画などにより抗マラリア剤の開発は目覚しく進むようになったが、マラリア原虫の中には、chloroquine や artemisinin に対し、耐性を獲得する原虫も存在し、治療が困難になるケースが珍しくない¹⁰⁾。したがって、多剤耐性株の出現を最小限に抑えるための予防的な処置はもちろんのことだが、今後ますます耐性獲得の詳細なメカニズムの解明や新たな作用機序を有する抗マラリア剤の開発が必要とされている。

3. 抗マラリア活性を有する低分子有機化合物

マラリア原虫は、ライフサイクルの各ステージにおいて形態・抗原性を変化させるため、薬理効果を正確に証明するのは、非常に困難とされている。また、蚊を媒介し、拡散するヒトマラリア原虫は、厳重な安全管理のもと行われなければならない。そのような背景から既存のマラリア治療薬の中にも作用機序が曖昧であるものも少なくない。ここでは、最近見出されたものも含め、これまでに報告されている抗マラリア活性化合物を骨格別に例を示す (Fig. 3-6)。すなわち、i) キノリンアルカロイド誘導体 (quinine, chloroquine, mefloquine など)、ii) スフィンゴミエリン誘導体 (PPMP¹¹⁾、N-methylenigmol¹²⁾ など)、iii) ペルオキシド化合物 (artemisinin, arterolane¹³⁾、N-89¹⁴⁾、N-251¹⁵⁾ など)、iv) ビフェニル化合物¹⁶⁾ (ancistectorine A₂、5-epi-ancistectorine A₂) である。これらの中で、すでに作用機序の検討が行われているのは、i) ヘム重合阻害作用¹⁷⁾、ii) マラリアスフィンゴ糖合成阻害作用¹¹⁾ である。Fig. 5 に示す arterolane は、artemisinin のペルオキシド結合を基盤に合成された新たな抗マラリア剤の候補化合物¹³⁾ で、2012年、Ranbaxy Laboratories により、piperaquine との合剤で上市された (商品名: synriam¹⁸⁾)。N-89 に関しては、その標的分子がマラリア由来 ERC (endoplasmic reticulum-resident calcium binding protein) であるとアフィニティークラム等による解析により推定されている¹⁹⁾。

創薬戦略の中には、強力な活性を示すキノリン骨格に様々な化学修飾を加えることにより原虫の薬剤耐性を破綻させる化合物の開発も盛んに行われている²⁰⁾。また、近年、抗マラリア剤の創薬研究のターゲットは、血液期からより早期のマラリア原虫を標的とした肝臓期へと移行しつつあり、新たなトレンドが現れつつある²¹⁾。

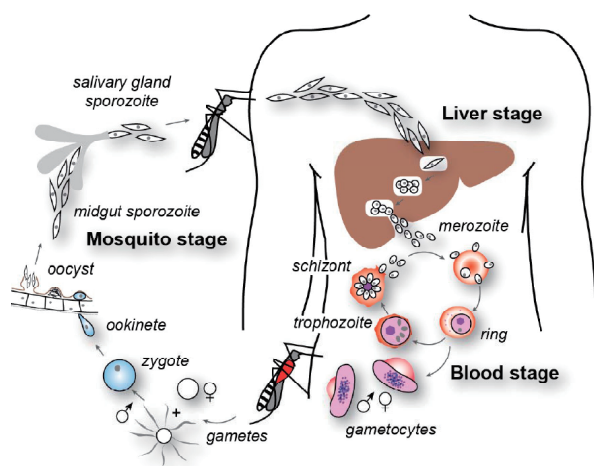


Fig. 2. The life cycle of *P. falciparum*

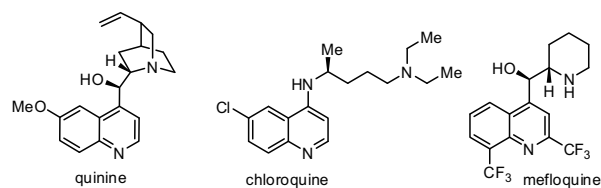


Fig. 3. Structures of antimalarial agent based on quinoline skeleton.

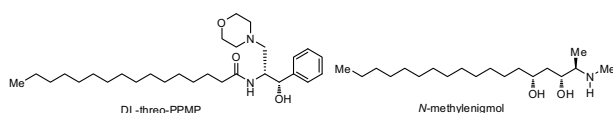


Fig. 4. Structures of antimalarial agent based on sphingolipid.

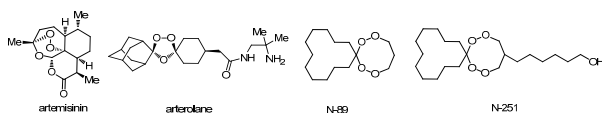


Fig. 5. Structures of artemisinin from *Artemisia annua* and arterolane derived based on artemisinin, and N-89 and N-251.

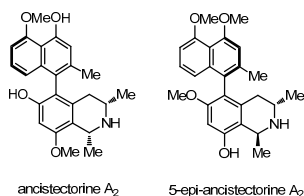


Fig. 6. Naturally occurring biphenyl type antimalarial agents.

5. インドネシア産 *Cassia siamea* に含有される抗マラリア活性を有する新規有機天然化合物の構造・合成および cassiarin A を基盤とした誘導体の合成

研究に用いた天然素材は、インドネシアで採集したマメ科植物 *Cassia siamea* である。本植物からは、所属研究室で強力な抗マラリア活性を有する cassiarin A を発見していた²²⁾。著者らは、cassiarin A に続く、マラリア原虫に作用する新しいタイプの天然有機化合物の探索に興味を抱き、成分探索、合成、構造活性相関の研究を行った。

5-1. Cassiarin A-E, G-K、2量体クロモン chrobisiamone A の構造と生合成を模倣した変換

Cassiarin A は、イソキノリンとピラン環が縮環したユニークな新規骨格のアルカロイドである (Fig. 7)。クロロキン感受性ヒトマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* 3D7 株に対し、IC₅₀0.023 μM で原虫の増殖抑制活性を示し、現在臨床で使用されている chloroquine (IC₅₀0.011 μM) と同程度の活性を示した。また、cassiarin A は、化学修飾を行わなくてもネズミマラリア (*P. berghei*) を用いた *in vivo* における抗マラリア活性試験において ED₅₀ 0.17 mg/kg と chloroquine (ED₅₀ 0.21 mg/kg) と同等の活性を示し²³⁾、創薬の観点からもリード化合物として有用であると考えられた。

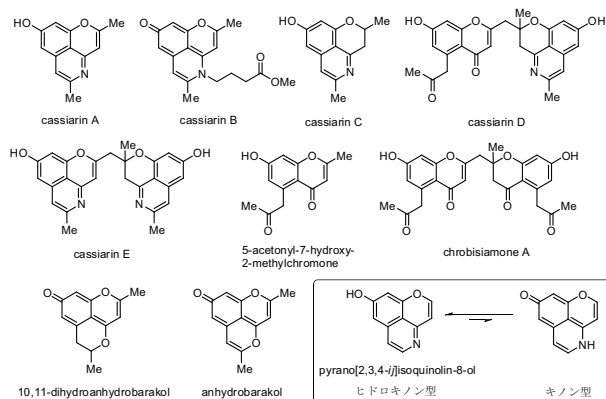


Fig. 7. Structures of cassiarins A-E, 10,11-dihydroanhydrobarakol, anhydrobarakol, and a proposed biogenetic precursor, 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone and new bischromone, chrobisiamone A.

そのような魅力的な物性から cassiarin A の全合成研究や生合成を模倣した変換がただちに行われた²⁴⁾。Cassiarin A は、その構造上、フェノール性水酸基を有するヒドロキノン型とカルボニル基を有するキノン型の平衡混合物であると考えられる。Cassiarin B は、cassiarin A のイソキノリンの窒素原子に 4-methoxy-4-oxobutyl 基が置換したキノン型新規化合物である。他の成分としては、新規アルカロイド群の生合成経路を推定する上で重要な 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone²⁵⁾, anhydrobarakol とその新規 2 量体クロモン chrobisiamone A²⁶⁾ を発見している。さらに成分探索は、葉部から花部へ範囲を広げて行われ、新規化合物 cassiarin C-E の発見につながった (Fig. 7)²⁷⁾。著者らは、このような背景の下、葉部のさらなる成分研究を行い、その結果、微量成分として cassiarin A と B の類縁体である 4 種の新規化合物 cassiarin G, H, J, K を見出すことに成功した²⁸⁾ (Fig. 8)。これらの化合物

も抗マラリア活性を示したが、cassiarin A より穏やかな活性であった。このことから、cassiarin A の pyran 環に対する化学修飾は、その抗マラリア活性を減弱させることが示唆された。

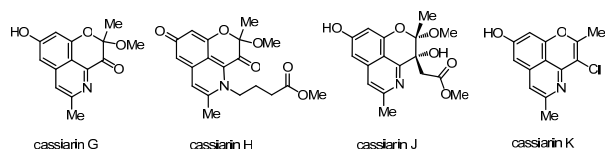


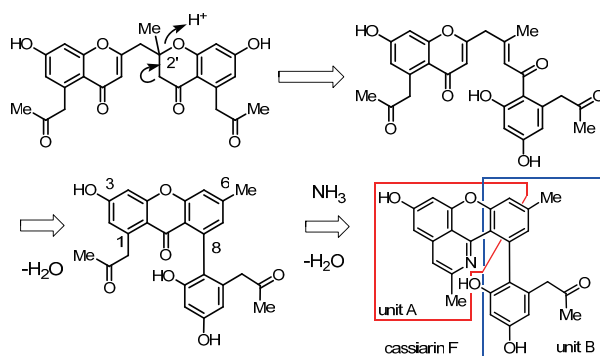
Fig. 8. Structures of cassiarins G, H, J, and K.

これまでに *C. siamea* より発見した新規化合物群は全て、既知化合物 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone より生合成されていると考えられる。推定生合成経路を支持するため生合成を模倣した変換についてもこれまで試みられている。Cassiarin A は、5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone をエタノール中、窒素源として酢酸アンモニウムと加熱還流することにより 46% の収率で得られた²⁶⁾。この変換は、推定生合成経路を支持するのみではなく、既知化合物を用いて cassiarin A を供給できることを示している。さらに chrobisiamone A の合成では、生合成経路に従って 5-acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone 誘導体のマイケル付加反応を試み、種々の塩基・ルイス酸の検討から TBSOTf を用いることにより 2 量体を得ることに成功した²⁹⁾。

5-2. Cassiarin F の構造と全合成

C. siamea の花部から 2 量体アルカロイド cassiarin D や E を単離したことをきっかけとしてさらなる新規化合物の発見を目指し、分子量を指標にして LH-20 カラムと MS 測定を組み合わせた成分の精査を行った。その結果、cassiarin D の骨格とは異なるタイプのアルカロイド cassiarin F を微量成分として単離することに成功した。その構造は、unit A と B に示すように cassiarin A とビフェニル骨格がエーテル結合を介して縮環したユニークなアルカロイドであった。cassiarin F の生合成経路は、chrobisiamone A のエーテル結合の開裂と再環化によりキサントン骨格を経て、生合成されていると考えた (Scheme 1)。Cassiarin F は、抗マラリア活性の評価の結果、 IC_{50} 3.3 μ M の活性を示すことを見出した。

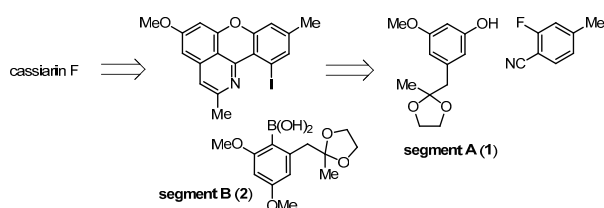
Cassiarin 類は、そのユニークな骨格に加えて、抗マラリア活性や血管弛緩作用³⁰⁾ など興味深い生理活性を有する。中でも cassiarin F は、他のアルカロイドとは異なる縮合環構造を有しており、大変興味深い化合物である。しかし、単離収量が微量であったため、十分な活性の評価は行うことができなかった。そこで、



Scheme 1. Structure of cassiarin F and plausible biogenetic pathway.

cassiarin F の構造決定と詳細な活性の評価を目的に cassiarin F の合成研究に着手した。ここでは、著者らが達成した全合成を詳しく述べたい。

Cassiarin F の合成において課題となるのは、ビフェニル構造と 4 縮合環構造の構築である。その点を留意して以下のように逆合成解析を行った (Scheme 2)。

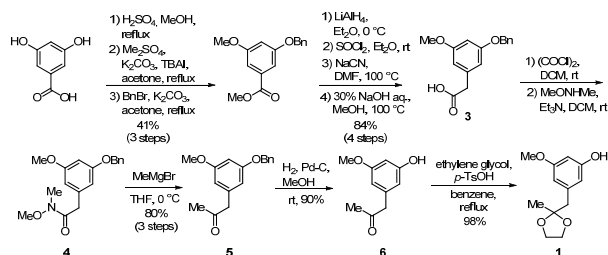


Scheme 2.

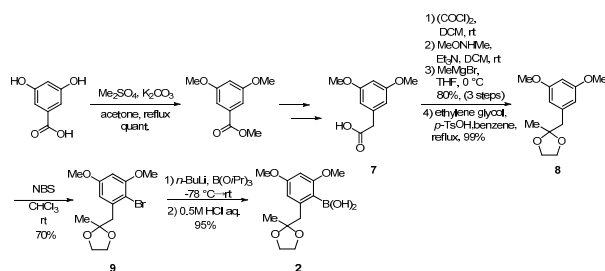
4 縮合環構造とボロン酸 (segment B, 2) との鈴木カップリング反応³¹⁾を最終段階で行うことによりビフェニル構造を得ようと考えた。4 縮合環骨格は、アセトニルフェノール (segment A, 1) とフルオロベンゾニトリルとの芳香族求核置換反応によりピアリールエーテル体を得た後、Friedel-Crafts 反応³²⁾により分子内環化とハロゲン化で合成できると考えた。この収束的な合成計画に従い、cassiarin F の合成を開始した。

まず、3,5-dihydroxybenzoic acid をメチルエステル化し、フェノール性水酸基をメチルとベンジルで保護した。LAH 還元により 1 級アルコールとした後、塩素化、シアノ化を経て、加水分解することにより既知カルボン酸 3 を得た。3 を Weinreb アミド 4³³⁾を経由してメチルケトン 5 とした後、ベンジル基を除去し、カルボニル基をアセタールに変換することで 1 へと導いた (Scheme 3)。

ボロン酸 (segment B, 2) については、メチルエステルへと変換した後、先と同様の手法により既知カルボン酸 7 に導き、カルボニル基をアセタールで保護した。続けて、NBS により臭素化し、ハロゲン-リチウム交換反応を行った後、 $B(OiPr)_3$ を用いることによって 2



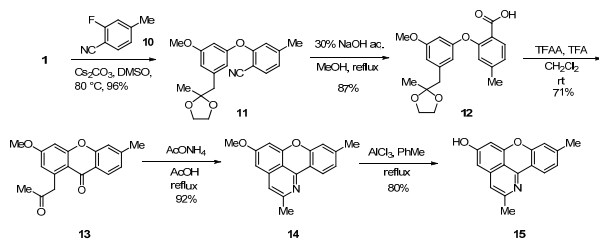
Scheme 3.



Scheme 4.

へ誘導した (Scheme 4)。

目的の化合物 **1** と **2** が得られたので、先に **4** 縮合環構造の合成を試みた。**1** と別途合成したベンゾニトリル **10** を DMSO 中、 Cs_2CO_3 を用いると目的のビアリールエーテル **11** を高収率で得られた。**11** のシアノ基をカルボキシ基とし、環化反応を TFAA/TFA を用いることにより行い、キサントン **13** を 71% の収率で得た。**13** は、AcOH 中、過剰量の AcONH_4 で反応させることによりほぼ定量的に環化縮合に成功し、 AlCl_3 によってメチル基を脱保護することで cassiarin 誘導体 **15** へと変換した。今回の合成ルートにより **4** 縮合環構造を構築できることを確認し、また、新たな cassiarin アナログの合成に応用できることを証明した (Scheme 5)。

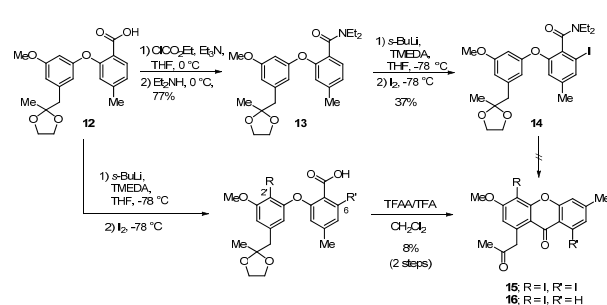


Scheme 5.

次に、ハロゲンを導入するため、オルトメタル化を用いて検討を行った³⁴⁾。**12** をジエチルアミド化し、TMEDA 共存下、*s*-BuLi によるオルトリメタル化によるハロゲンの導入を試みた結果、所望のヨウ素化体 **14** を 37% の収率で得ることができた。続いて、Friedel-Crafts 反応による環化反応の検討を行った。種々の条件 (*p*-TsOH、PPA、 TiF_2O ³⁵⁾、TFAA/TFA) を検討した

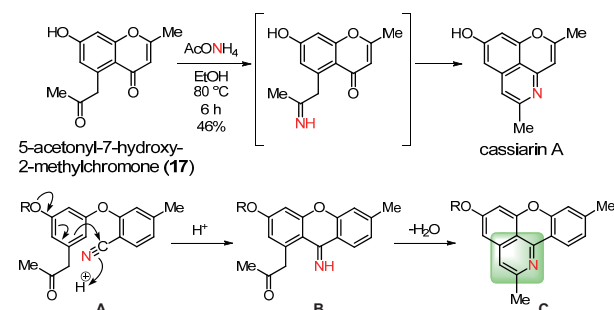
が、アセタールの除去のみで環化は進行せず、加水分解によるカルボン酸への変換もできなかった。

オルトメタル化について反応条件や基質について種々条件を検討したところ、低収率ながら、**12** のオルトメタル化³⁶⁾ により 6,2'-ジヨウ素体を 2'-モノヨウ素体と共に得られることがわかり、続く環化により、目的のヨードキサントン **15** を得ることに成功した。これにより、逆合成解析により考案したハロゲンを有するキサントンの合成を達成することができた (Scheme 6)。



Scheme 6.

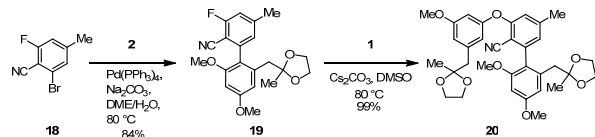
先への合成を試みたが、この合成ルートではハロゲンの導入時収率が非常に低いことと、2 つのハロゲンが付加してしまうことが問題と考え、再度、先とは異なる逆合成解析を行うこととした。ここでは、生合成模倣的変換を今回の合成に活かすことを考えた (Scheme 7)。すなわち、5-acetonyl-7-hydroxy-2-methylchromone (**17**) のケトイミンを介した cassiarin A への環化反応を cassiarin F の **4** 縮合環骨格にも適応させようと考えた。分子内にアルコキシフェノールとニトリルを含むビアリールエーテル A に酸を加えることによりケトイミン B を介し、アセトニル基と環化することで **4** 縮合環骨格 C を構築する戦略である。本反応は、Houben-Hoesch 反応³⁷⁾ として知られており、広義では、Friedel-Crafts 反応と捉えることができる。



Scheme 7.

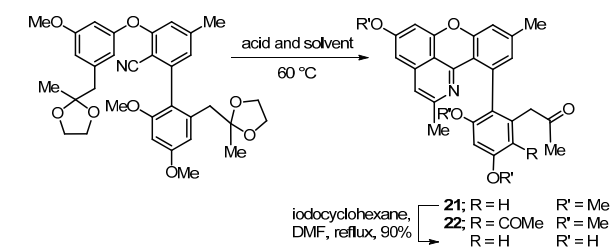
推定生合成経路をヒントにした合成計画の下、Houben-Hoesch 反応を行う前駆体の合成を試みた。既知の手法で合成が可能なベンゾニトリル **18** と **2** を鈴木

カップリング反応によりビフェニル **19** を合成し、その後、**1** を用いて芳香族求核置換反応により、所望のピアリールエーテル **20** へと変換に成功した (scheme 8)。



Scheme 8.

20 を用いて、Brønsted 酸、Lewis 酸、溶媒の最適化を行った。溶媒は、ジクロロメタンよりも酸の溶解性が高い酢酸が適しており、ルイス酸では、アセタールの脱保護が進行するのみであったが、Brønsted 酸として硫酸を用いるとき、最も収率よく 4 縮合環骨格を構築できることを見出し、より効率的なビフェニルを含む骨格合成を達成した。脱メチル化について汎用される条件を検討したが、分解物しか得られなかった³⁸⁾。種々反応を行った結果、DMF 中、ヨードシクロヘキサンの温和な条件³⁹⁾ で反応をかけたところ分解物は、ほとんどなく高収率で脱メチル化体である cassiarin F を得ることに成功した。今回単離した cassiarin F と合成した cassiarin F のスペクトルデータは完全に一致し、cassiarin F の多環性構造を決定することができた (Scheme 9)⁴⁰⁾。



entry	acid	solvent	ratio (acid/solvent)	time (h)	yield (%)	
					21	22
1	H ₂ SO ₄	AcOH	1 : 4	12	12	0
2	H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	1 : 1	1	12	0
3	H ₂ SO ₄	AcOH	2 : 1	1	23	17
4	TfOH	AcOH	2 : 1	1	17	19
5	H ₂ SO ₄	AcOH	1 : 1	1	30	10
6	H ₂ SO ₄	AcOH	9 : 10	1	26	7
7	BF ₃ ·OEt ₂ (1 eq.)	CH ₂ Cl ₂		3	0	0
8	TiCl ₄ (1 eq.)	CH ₂ Cl ₂		3	0	0

Scheme 9.

5-3. cassiarin A の誘導体合成と構造活性相関

Cassiarin A の誘導体合成では、cassiarin A が構造的に 2 種の平衡混合物であることに着目し、2 種のタイプの誘導体を生合成模倣的に合成しようと考えた。すなわち、cassiarin A の置換基変換が可能な 7 位水酸基の

誘導体 (I) と **19** より得られる isoquinolin-6(2*H*)-one 誘導体 (II) である (Fig. 9)。

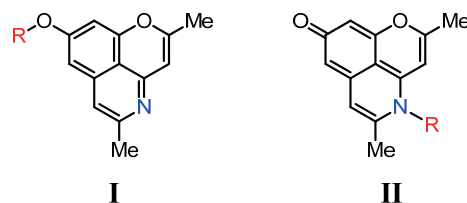
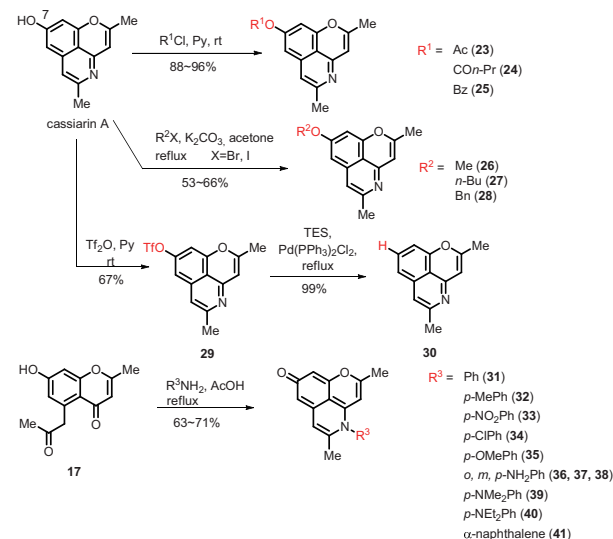


Fig. 9 Two types of cassiarin A derivatives.

実際の合成では、cassiarin A の水酸基を各種エステル化とエーテル化、トリフェート体を経由した脱酸素化を行い、計 8 種 (**23-30**) の誘導体を合成した。19 からは、酢酸中各種アミン誘導体を用いることにより 11 種 (**31-41**) の誘導体を合成した (Scheme 10)⁴¹⁾。

これら抗マalaria活性は、ギムザ染色法により赤血球内の原虫を染色後、カウントし、化合物処置群と非処置群との比較により IC₅₀ を求めた⁴²⁾。これまで得られた cassiarin A の構造活性相関のまとめを示す (Fig. 10)。



Scheme 10.

Cassiarin A の 7 位水酸基のエステル、エーテル化はどちらも活性を消失させ、水酸基の除去、2,3 位二重結合の還元、14 位炭素原子を介した二量体は、活性の低下を引き起こした。また、anhydrobarakol との活性の比較からイソキノリンの窒素原子は、強力な活性の発現に必須であると示唆された。isoquinolin-6(2*H*)-one 誘導体では、窒素原子に芳香族誘導体を導入することにより cassiarin A と同等の活性を示すことが示唆され、さらに置換基の検討からパラ位にジメチルアミノ基がある場合、最も強い活性を示すことを見出すことに成功した。

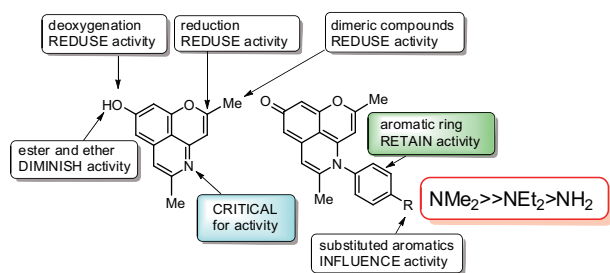


Fig. 10. Structure Activity Relationships of Cassiarin A.

6. おわりに

マラリアは、かつては全世界に蔓延していた。未だ人類にとって脅威であるものの、衛生環境の向上、治療薬の発展により、その流行地域を熱帯・亜熱帯地域に収束させた。これまでに分子生物学的解析の困難さから緩慢であった抗マラリア剤の創薬研究が、解析技術の発展によりこの 20 年間でハマダラカ、人間でのマラリア原虫の生活環や赤血球への寄生機構、発現抗原など詳細が明らかになり、急速に加速しようとしている。マラリアの治療薬は、quinine に始まり、それを基礎に chloroquine が生まれ、artemisinin が発見されてから artemether や N-89 が創出された。このように今後、新

た天然有機化合物が新規抗マラリア剤の創出のきっかけになると期待される。著者らが *C. siamea* を研究素材として行った活性成分の探索では、cassiarin A に続き、3 環性骨格を有する cassiarin C, G, H, K, J とハイブリット化合物である cassiarin F を発見することに成功した。また、構造の証明、活性評価を行うためのサンプルの供給の観点から合成を試み、推定合成経路を基盤とした全合成の達成と誘導体合成による新たな活性化化合物の創出に成功した。今後、生物学的手法に重点を置き、作用機序の解明を含め、さらなる cassiarin A の構造を基盤とした新規抗マラリア性有機化合物の開発を進めていきたい。

7. 謝辞

本研究に対して、平成 24 年度星薬科大学大谷記念研究助成を賜りましたことを、大谷卓男理事長ならびに田中隆治学長に深く感謝申し上げます。また、東山公男研究助成金運営委員長を始めとする運営委員の先生方に厚く御礼申し上げます。また、本研究課題を推進するにあたり、終始変わらぬ暖かいご指導とご鞭撻を賜りました森田博史教授、金田利夫講師、平澤祐介助教、ご協力くださいました星薬科大学生薬学教室の先輩、後輩の皆様、多くの貴重なご助言を頂戴致しました本多利雄名誉教授に心から謝意を表します。

参考文献

- 1) World Malaria Report 2012; World Health Organization: Geneva, 2012.
- 2) Henryata, G. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **1930**, 3, 238.
- 3) Ziffer, H.; Klayman, D. L. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1997**, 72, 121.
- 4) *Guidelines for the Treatment of Malaria*. Geneva: World Health Organization 2010
- 5) Jongwutiwes, S.; Putaporntip, C.; Iwasaki, T.; Sata, T.; Kanbara, H. *Emerg. Infect. Dis.* **2004**, 10, 2211.
- 6) a) Zarchin, S.; Krugliak, M.; Ginsburg, H. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, 35, 2435. b) Dorn, A.; Stoffel, R.; Matile, H.; Bubendorf, A.; Ridley, R. *Nature* **1995**, 374, 269.
- 7) Cowman, A. F.; Berry, D.; Baum, J. *J. Cell Biol.* **2012**, 198, 961.
- 8) Bartoloni, A.; Zammarchi, L. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **2012**, 4, e2012026.
- 9) http://us.gsk.com/products/assets/us_malarone.pdf
- 10) White, N. J. *Lancet* **2010**, 376, 2051.
- 11) Lauer, S. A.; Ghori, N.; Halder, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 9181.
- 12) Meyer, E. V. S.; Holt, J. J.; Girard, K. R.; Ballie, M. T.; Bushnev, A. S.; Lapp, S.; Menaldino, D. S.; Arrendale, R. F.; Reddy, G. P.; Evers, T. J.; Howard, R. B.; Culver, D. G.; Liotta, D. C.; Galinski, M. R.; Natchus, M. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 43.
- 13) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Tomas, J. S.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charman, W. N. *Nature* **2004**, 430, 900.
- 14) Kim, H. -S.; Nagai, Y.; Ono, K.; Begum, K.; Wataya, Y.; Hamada, Y.; Tsuchiya, K.; Masuyama, A.; Nojima, M.; McCullough, K. J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2357.
- 15) Sato, A.; Hiramoto, A.; Morita, M.; Matsumoto, M.; Komich, Y.; Nakase, Y.; Tanigawa, N.; Hiraoka, O.; Hiramoto, K.; Hayatsu, H.; Higaki, K.; Kawai, S.; Masuyama, A.; Nojima, M.; Wataya, Y.; Kim, H.-S. *Parasitol. Int.* **2011**, 60, 270.
- 16) Bringmann, G.; Zhang, G.; Olschlager, T.; Stich, A.; Wud, J.; Chatterjee, M.; Brun, R. *Phytochemistry* **2013**, 91, 220.
- 17) a) Villiers, K. A.; Gildenhuys, J.; Roex, T. *ACS Chem. Biol.* **2012**, 7, 666. b) Weissbuch, I.; Leiserowitz, L. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4899.
- 18) <http://www.synriam.com/>

- 19) Morita, M.; Sanai, H.; Hiramoto, A.; Sato, A.; Hiraoka, O.; Sakura, T.; Kaneko, O.; Masuyama, A.; Nojima, M.; Wataya, Y.; Kim, H. -S. *J. Proteome. Res.* **2012**, *11*, 5704.
- 20) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Cawthray, J. F.; Nimphius, C.; Kenkel, A.; Chen, J.; Kock, C.; Smith, P. J.; Patrick, B. O.; Adam, M. J.; Orvig, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1596.
- 21) a) Derbyshire, E. R.; Prud'homme, M.; Motab, M. M.; Clardy, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 8511. b) Derbyshire, E. R.; Mota, M. M.; Clardy, J. *PLoS Pathogens* **2011**, *7*, e1002178.
- 22) Morita, H.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Koyama, K.; Honda, T.; Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3691.
- 23) Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C.; Syafruddin, D.; Honda, T.; Morita, H. *Heterocycles*, **2009**, *78*, 1831.
- 24) a) Rudyanto, M.; Tomizawa, Y.; Morita, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1921. b) Yao, Y. S.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5221.
- 25) Arora, S.; Deymann, H.; Tiwri, R.D.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 981.
- 26) Oshimi, S.; Tomizawa, Y.; Hirasawa, Y.; Honda, T.; Widyawaruyanti, A.; Rudyanto, M.; Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3761.
- 27) Oshimi, S.; Deguchi, J.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Wahyuni, T. S.; Zaini, N. C.; Shiota, O.; Morita, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1899-1901.
- 28) Deguchi, J.; Hirahara, T.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Shiota, O.; Morita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 219.
- 29) Tomizawa, Y.; Deguchi, J.; Ishikawa, T.; Honda, T.; Morita, H. *Heterocycles* **2012**, *86*, 1597.
- 30) Matsumoto, T.; Kobayashi, T.; Ishida, K.; Hirasawa, Y.; Morita, H.; Honda, T.; Kamata, K. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 844.
- 31) Miyauchi, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 32) Calloway, N. O. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327.
- 33) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
- 34) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- 35) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- 36) Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castaner, A. S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419.
- 37) Hoesch, K. *Ber.* **1915**, *48*, 1122.
- 38) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, 249.
- 39) Zuo, L.; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4054.
- 40) Deguchi, J.; Hirahara, T.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Shiota, O.; Honda, T.; Morita, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4344.
- 41) Morita, H.; Tomizawa, Y.; Deguchi, J.; Ishikawa, T.; Arai, H.; Zaima, K.; Hsoya, T.; Hirasawa, Y.; Matsumoto, T.; Kamata, K.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Wahyuni, T. S.; Zaini, N. C.; Honda, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8234.
- 42) Trager, W.; Jensen, J. B. *Science* **1976**, *193*, 673.

Research and Development of Anti-Malarial Drugs Based on Naturally Occurring Chromone Alkaloid, Cassiarin A

Jun DEGUCHI

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Malaria caused by parasites of the genus *Plasmodium* is one of the leading infectious diseases in many tropical and some of temperate regions. During our studies on new lead agents against malaria from medicinal plants, cassiarin F, a novel hybrid alkaloid consisting of cassiarin A and a biphenyl unit, have been isolated from the flowers of *Cassia siamea* (Leguminosae). A total synthesis of the unique tetracyclic cassiarin F (**1**) was achieved by employing the Suzuki coupling constructing biaryl unit, nucleophilic aromatic substitution, and Houben-Hoesch type ring construction as key steps.